

腎とインスリン抵抗性

Renal insulin resistance syndrome

脇野 修 水口 斉 伊藤 裕

Shu WAKINO, Hitoshi MINAKUCHI, and Hiroshi ITOH

はじめに

腎とインスリン抵抗性(IR)との関連については、基礎、臨床の両面でさまざまな角度から考えるべきである。すなわち、CKDがIRを引き起こし、IRはCKDを引き起こすという双方向性の密接な関連が指摘されているためである。特にIRがCKDの発症進展にかかわる機序としては、腎臓自体のIRと全身のIR、もしくは高インスリン血症が腎臓自体に及ぼす影響とに分けて考えなければならない。後者については、IRを基盤とするメタボリック症候群(Mets)、高血圧、肥満、糖尿病といった生活習慣病との関連である。本稿では、まず腎臓自体のIRの意義について基礎的研究の進歩を述べた後、その臨床的意義について考察するとともに、IRを基盤とする肥満、Metsにおける腎障害について述べたいと思う。

インスリン標的臓器としての腎臓

腎臓ではインスリン受容体が豊富に発現しており、腎臓はインスリン標的臓器である。近年、CKDおよび糖尿病、肥満において腎臓にIRが存在することが明らかとなり、この分野の知見が集積している。ここでは、腎臓のIRの病的意義について近年の報告を中心に説明する(図1)。

1. PodocyteにおけるIR(図2)

Podocyteはインスリン感受性の高い細胞である。Podocyteにおけるインスリンシグナルの減弱が腎臓にどのような影響を及ぼすかについて、podocyte特異的インスリン受容体欠損マウスの結果が報告されている¹⁾。このマウスではpodocyteのapoptosisが亢進し、足突起の癒合、基底膜の

肥厚が認められ、糸球体硬化とアルブミン尿の増加が認められていた。インスリンはpodocyteの構造機能に必須であることが証明された。この発見を契機にpodocyteにおけるインスリンシグナルの意義についての研究が多く報告されている。Haleらは、インスリンがpodocyteにおけるvascular endothelial growth factor(VEGF)の発現を調節していることを証明した²⁾。VEGFは糸球体の透過性や腎臓の毛細血管の構築に重要な役割を果たしており、インスリンによる糸球体機能の調節が示唆される。その一方で、過剰なインスリンが糸球体の透過性を上昇させるという結果も報告されている。過剰なインスリンによりpodocyteにおいてNADPH-oxidaseの発現が上昇し、酸化ストレスが亢進し、podocyteのアルブミンの透過性が亢進することが報告された³⁾。IRにおける高インスリン状態の病的意義を示唆する報告である。

このpodocyteにおけるIRの発生機序に関する報告も認められる。Src homology-2 domain-containing phosphatase-1(SHP-1)は酪氨酸酸化酵素であるが、インスリン受容体と結合し、そのチロシン酸化を抑制しIRを引き起こすことが知られている。Drapeauらは、AkitaマウスのpodocyteにおいてSHP-1の発現が亢進していることと、高血糖刺激によりpodocyteのSHP-1の発現が上昇することを示し、糖尿病におけるpodocyteのインスリン抵抗性の原因の一つとしている⁴⁾。糸球体の炎症がpodocyteのIRに関与するという研究も報告されている。nucleotide-binding oligomerization domain-containing 2(NOD2)はinnate immunityの関与するintracellular pattern recognition receptors(PRRs)の一つであり、細菌の細胞壁に存在するmuramyl dipeptide(MDP)を認識し細胞内に免疫応答を惹き起させる分子である。NOD2は免疫機序を介する糸球体障害に関与し、その糸球体での発現がeGFRと負の相関が認められることが知

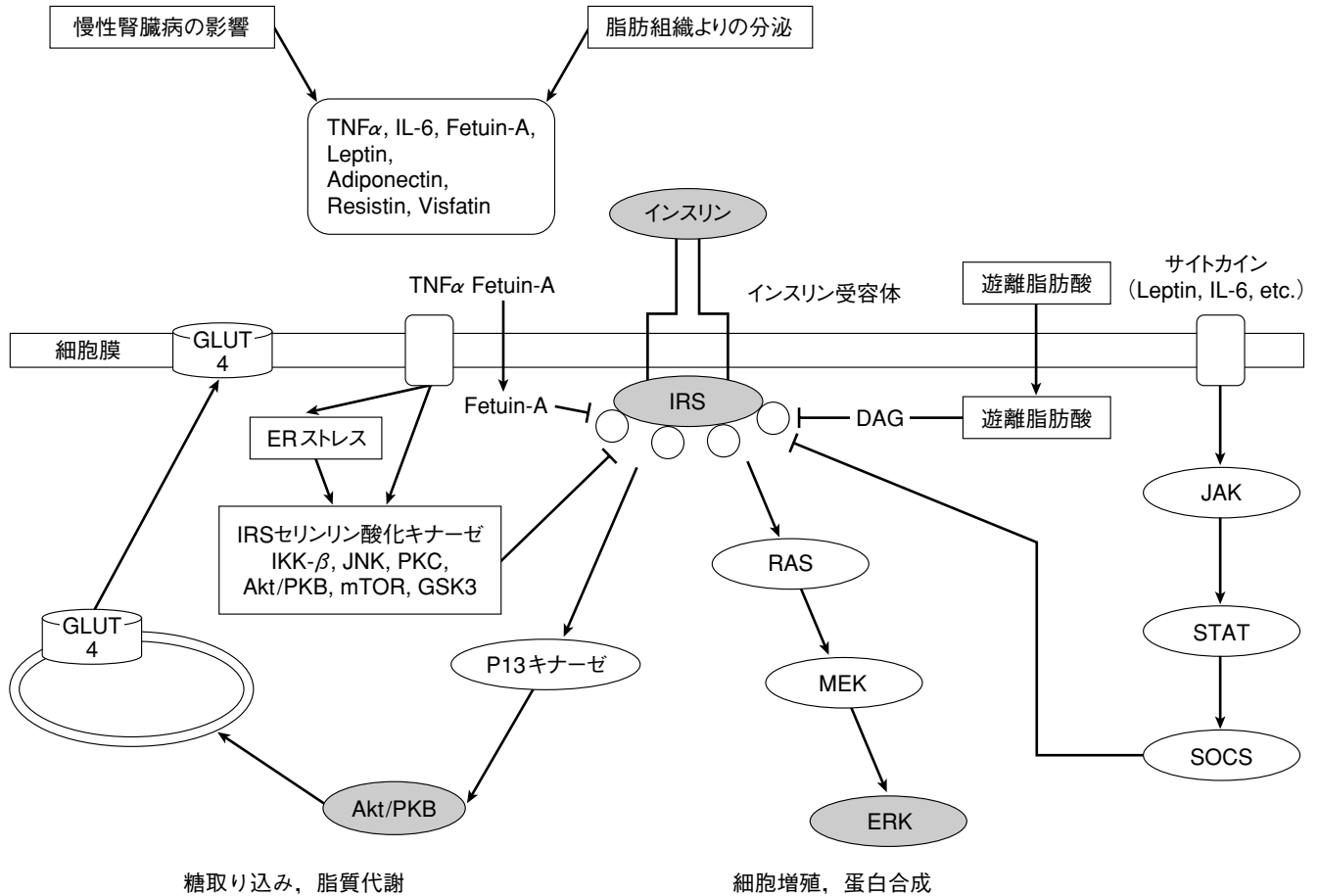


図 1 インスリンシグナルと IR

TNF α : tumor necrosis factor alpha, IL-6 : interleukin-6, IRS : insulin receptor substrate, ERK : extracellular signal-regulated kinase, DAG : diacylglycerol, JAK : Janus kinase, STAT : signal transducers and activator of transcription, SOCS : suppressor of cytokine signaling, IKK- β : inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta, JNK : c-Jun N- terminal kinase, PKC : protein kinase C, mTOR : mammalian target of rapamycin, GSK3 : glycogen synthase kinase 3

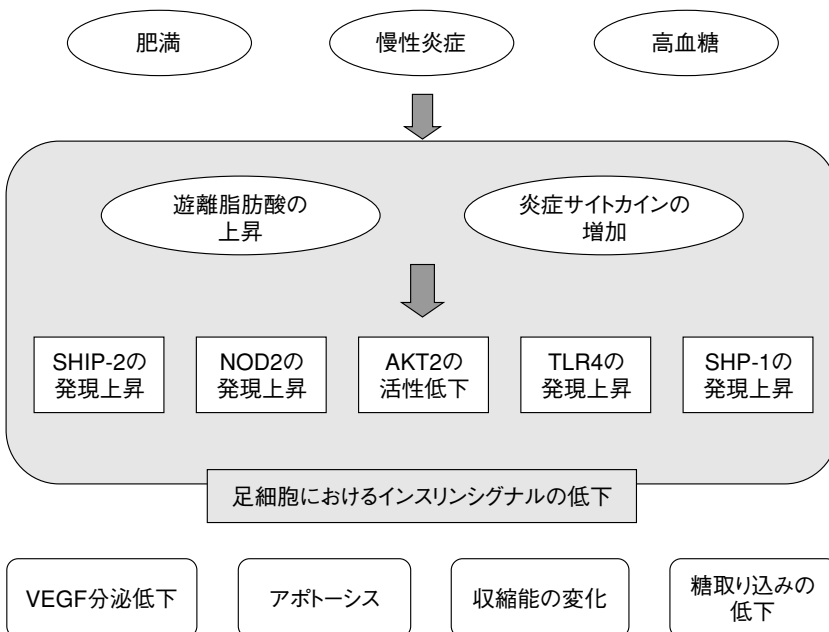


図 2 Podocyte における IR

SHIP-2 : SH2 domain-containing inositol 5'-phosphatase, NOD2 : nucleotide-binding oligomerization domain-containing 2, TLR4 : Toll-like receptor 4, SHP-1 : Src homology-2 domain-containing phosphatase-1

られている。NOD2 の発現が高脂肪食下マウスおよびストレプトゾトシンによる糖尿病モデルマウスの糸球体において亢進していることが明らかとなり、糖尿病性腎症における NOD2 分子の意義が注目されるようになった。Du らは、podocyte において NOD2 を活性化させるとインスリン受容体の下流に位置する IRS-1 のセリン残基のリン酸化が亢進し、正常のシグナル伝達によるチロシン残基のリン酸化を抑制することを明らかにした。さらに、NOD2 欠損マウスでは高脂肪食下マウスおよびストレプトゾトシンによる糖尿病マウスにおける腎障害が抑制されることも明らかにし、その機序として podocyte の IR の改善を指摘している。podocyte 特異的な遺伝子改変のデータがなく十分な証明とは言えないが、炎症と IR との関連を解明した研究であり注目されている⁵⁾。toll-like receptors (TLRs) も PRRs であり、脂肪細胞においては IR を引き起こす分子として知られており、特に TLR2 および TLR4 は高糖刺激および遊離脂肪酸刺激で活性化し、IR を引き起こすことが知られている。TLR2 および TLR4 は podocyte において高い発現が認められる。Cha らは、その特異的拮抗薬である GIT27 が *db/db* マウスの尿蛋白を抑制し、その機序の一つとして podocyte における活性酸素の低下、IR の改善をあげている⁶⁾。

2. Podocyte における Akt2

インスリン受容体の下流に位置する Akt に関しては、2013 年、CKD の進展に関与する結果が報告され注目されている。Akt はセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞のストレス応答や細胞の生存に関する役割を有している。Akt には Akt1~3 があるが、Canaud らは、Akt1 および Akt2 欠損マウスでは Akt2 欠損マウスのほうが腎臓に伴う尿蛋白の上昇と糸球体硬化が強く出現することを示し、腎臓では Akt2 が重要であることを証明した⁷⁾。彼らはさらに podocyte 特異的な Akt2 欠損マウスを作製し、このマウスにおいて腎臓摘出後には腎臓代償性肥大のメカニズムが欠損していることを示した⁷⁾。さらに、Akt2 欠損マウスでは podocyte の足突起の癒合が認められ、足突起のストレスファイバーの形成に異常が認められた。ヒト腎生検検体の検討も加えられている。移植後の免疫抑制薬として用いられている sirolimus (rapamycin ラパミューン[®]) は、本邦では抗癌薬や薬剤溶出性ステントで用いられているが、Akt2 のリン酸化酵素である mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) および mTORC1 活性を阻害する。sirolimus 投与中の患者の移植腎においては、腎臓の Akt2 のリン酸化が低下し、podocyte のアポトーシスが增加している

ことが明らかとなり、sirolimus の副作用の機序および移植腎組織における Akt2 発現の検索の必要性を示唆する論文であった。

以上のように、podocyte の構造機能の維持にインスリンは必須であり、podocyte における IR、すなわちインスリンシグナルの減弱は Akt2 の活性の低下を引き起こし、尿蛋白発症の一つの可能性として注目を浴びている。しかしながら、糖尿病や肥満で実際に腎臓局所の podocyte で IR が生じているか、Akt2 の活性が低下しているかどうかは不明であり、今後の検討課題である。

3. 尿細管における IR

尿細管のインスリンシグナルについては、近位尿細管特異的 IR 欠損マウスに関するデータが報告された。Tiware らは、近位尿細管の特異的 IR 欠損マウスにおいては軽度の耐糖能異常が認められることを報告した⁸⁾。このマウスでは、腎臓においては glucose-6-phosphatase の発現が亢進しており、糖新生が亢進していることが明らかとなり、腎での糖新生の亢進がこのマウスの全身での耐糖能の異常に寄与したと考えられた。CKD では近位尿細管のインスリン受容体の発現が低下していることが明らかにされて、近位尿細管における IR が CKD における全身の IR に寄与している可能性が考えられた。集合管におけるインスリン受容体の意義についても報告されている。Pavlov らは、AQP-2 プロモーターを用いた Cre-Lox システムで集合管主細胞特異的なインスリン受容体欠損マウスを作製した⁹⁾。このマウスでは、上皮性 Na チャネル (ENaC) の発現および活性が低下していることを報告した。その結果、欠損マウスでは塩分排泄亢進および血圧低下が認められた。インスリン投与で上昇する ENaC の発現も集合管主細胞特異的なインスリン受容体欠損マウスでは認められなかった。肥満や Mets における高血圧発症の機序として、腎での Na 再吸収の亢進が知られているが、この分子機序としてインスリンによる ENaC の発現調節が考えられる。その一方で、正常状態では急性のインスリン投与により降圧および Na 排泄が亢進することが以前より知られている。その機序については、すでに kidney-specific cadherin (Ksp) プロモーターを用いた Cre-Lox システムを用いた検討が報告されている。この尿細管特異的 IR 欠損マウスでは、ヘンレ上行脚および集合管における塩分再吸収が亢進し、塩分負荷による血圧上昇、体液貯留が増悪する結果が認められた¹⁰⁾。すなわち、ヘンレ上行脚および集合管ではインスリンは塩分排泄に寄与していると考えられている。

このように、尿細管の部位によりインスリンの作用が異

なることが明らかとなっている。したがって、尿細管におけるインスリンのさまざまな病態における意義に関しては慎重な解釈が必要と思われる。

CKD における IR

1. CKD における IR の臨床的意義

腎機能障害が進行すると IR が合併することは古くから知られていた。1988年、De Fronz がグルコースクランプ法を用い腎不全患者における IR を初めて証明した。最近、CKD の早期においてもすでに IR が生じていることが報告されている。Becker らは、CKD のステージ 1 の段階でも HOMA 指数で算出したインスリン抵抗状態がすでに上昇していることを報告しており、renal insulin resistance syndrome (RIRs) と命名している。また、糖尿病でなくとも eGFR が 50 mL/分/1.73 m²以下になれば IR が認められることがグルコースクランプ法で証明されている。われわれの 200 例の CKD 患者を用いた検討でも、eGFR の低下に伴い HOMA-IR の上昇が認められている(水口ら、未発表データ)。近年、この RIRs の存在およびその意義を検証するデータが報告されている。Pham らは、OGTT を施行した 4,680 例の非糖尿病患者について、CKD-EPI による eGFR 値と空腹時のインスリン濃度および insulin sensitivity index が相関することを証明している。しかし、10 年間のフォローアップでは新規糖尿病の発症に eGFR の関与は認められないことを報告している¹¹⁾。韓国の 17,157 名の健診受診者のデータでは、MDRD 式で得られた eGFR 値で 60 mL/min/1.73 m²を超える受診者においては HOMA-IR との相関が認められないという報告もある¹²⁾。また、中国の 2,142 名から成る健診データでは、IR と eGFR との関連は認められるものの、重回帰分析を BMI で調整するとその関連が認められなくなり、さらに BMI < 24 の正常体重者では IR と CKD との関連は認められなかった。このデータも平均の eGFR が 90 mL/min/1.73 m²レベルの健常者でのデータであり、腎機能正常もしくは CKD のかなり早期では BMI が CKD に強く影響することを示している¹³⁾。このように、さまざまな集団における eGFR と IR との関連が検討されている。CKD に IR が合併することは過去に多くの疫学データより明らかにされているものの、正常腎機能では関連が薄くなるのが明らかになっている。

1) IR の CKD 進展に及ぼす影響

IR と CKD の進展との関連を示す臨床データは少ない。われわれは観察研究であるが、200 例の CKD 患者の 5 年

間の観察で、HOMA-IR 高値の CKD 患者ほど年間の eGFR の低下率が高いことを報告している(水口ら、未発表データ)。IR と CKD の進行との直接的な因果関係を示すデータとしては、IR に関与する遺伝子異常と腎障害との関連に関する検討と、IR 改善薬による介入試験の結果が報告されている。

遺伝子異常と腎機能については ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1), insulin receptor substrate-1 (IRS-1), PPAR γ の遺伝子異常や SNPs に関し新たなデータが報告されている。ENPP1 は、インスリン受容体に結合しインスリンの細胞内シグナル伝達を阻害する。ENPP1 の K121Q 多型、Q121 多型が知られている。Q121 不活性型の多型で IR の亢進および eGFR の低下速度の上昇が報告されている。近年、この多型を有する肥満糖尿病患者において動脈硬化病変の増加、心血管イベントの増加が報告された¹⁴⁾。IRS-1 の多型に関しても、G972R の遺伝子多型も不活性型の多型であり、IR、糖尿病罹患率の増加が指摘されている。Thameem らは、San Antonio Family Diabetes/Gall bladder 研究においてこの SNPs の意義を検討し、R972 の多型については多型患者では GFR の低下が速いことを報告した¹⁵⁾。PPAR γ 2 の SNPs については、De Cosmo らはメタアナリシスにより 6,564 例の 2 型糖尿病患者のアルブミン尿発症に関し A12 多型のアルブミン尿発症予防効果を確認している¹⁶⁾。

IR に対する薬剤介入に関しても、チアゾリジン誘導体の腎保護作用についてはすでに報告が散見されるが、近年、rosiglitazone と metformin と glyburide の 3 剤の腎機能に対する効果を、4,351 例の薬剤治療歴のない 2 型糖尿病患者を用いて検討した ADOPT 研究の結果が報告されている¹⁷⁾。その結果、rosiglitazone は metformin に比べアルブミン尿の抑制に優れ、glyburide に比べ eGFR の低下抑制効果に優れていることが示された。この結果は IR が CKD 進行に寄与することを臨床的に示しており意義深いと思われる。

2) Muscle wasting に対する影響

CKD における IR は腎不全における muscle wasting を引き起こす。筋肉の消耗の一つのメカニズムとして筋肉の IR による ubiquitin-proteasome pathway の活性化が知られている。すなわち、インスリン/IGF-I の細胞内シグナル低下のため Akt のリン酸化の低下、さらにその下流で細胞内の蛋白合成を誘導する mTOR および S6 kinase の活性化が低下する。さらに、Akt のリン酸化の筋肉での低下により forkhead transcription factors (FoxO1, FoxO3 および

FoxO4)のリン酸化が低下し、核内へ FoxO が移行し筋特異的な E3 ubiquitin ligase である atrogn-1 や MuRF-1 の発現が上昇し、筋肉組織の ubiquitin-proteasome pathway の活性化が生じる。すなわち、IR による ubiquitin-proteasome pathway の活性化が筋肉組織の崩壊を引き起こす経路が考えられている。この経路とは別のメカニズムとして、当研究室の Tamaki らは、CKD における筋ミトコンドリア機能低下について報告している¹⁸⁾。16~20 週齢の若年の 5/6 腎摘マウスにおいては筋肉量の低下は認めず、筋ミトコンドリアの数が低下し、マウスの走行距離の低下が認められた。48~52 週齢の高齢の 5/6 腎摘マウスでは筋肉量、筋力自体も低下し、走行距離もさらに低下する。このミトコンドリア数の減少のメカニズムとして、AMP kinase の活性の低下やサイトカインや酸化ストレスに伴うミトコンドリア合成の鍵分子である PGC-1 α の発現の低下を想定している。腎不全患者の sarcopenia, muscle wasting の予防、治療に対する新たなターゲットとして注目される。さらに Zhang らは、myostatin のシグナル増強に注目している¹⁹⁾。myostatin は TGF β のファミリーに属する peptide で、type 2 activin 受容体に結合し、筋肉の分解を促進させる遺伝子の発現を上昇させる。CKD の筋肉細胞においては、Stat-3 のリン酸化がサイトカインで亢進し C/EBP δ の転写活性を上昇させ、myostatin の発現を上昇させるというシグナルも明らかにされている。

3) 脂肪萎縮症 (lipodystrophy) と異所性脂肪沈着 (ectopic accumulation)

慢性腎不全において肝臓、筋肉組織への異所性の脂質の沈着が実験動物レベルで記述されている。5/6 腎摘では脂質の体内分布が変化しており、肝臓や心筋における異所性脂肪沈着が初めて記載されている。Koppe らはこの IR に伴う病態に関し検討し、蛋白結合型の尿毒素である p-Cresol (PCS) をマウスに腹腔注射しヒトの末期腎不全や保存期の CKD と同程度のレベルまで上昇させたところ、IR を引き起こすのみならず、脂肪組織の萎縮、筋肉組織、肝臓組織の異所性脂肪沈着が認められことを報告した²⁰⁾。この変化を脂肪萎縮症類似の病変と定義している。彼らはさらに腸内細菌叢を変化させる治療 prebiotics を施行した。以前より、オリゴ糖シヨ糖である arabino-xylo-oligosaccharide (AXOS) は腸内細菌叢を変化させ、PCS を産生する細菌を低下させ、血液中の PCS の濃度を低下させることが健常人や維持透析患者で知られている。そこで CKD マウスに AXOS を投与し、先述の CKD による表現型の改善が認められるか検討した。その結果、AXOS は 5/6 腎摘マウスの

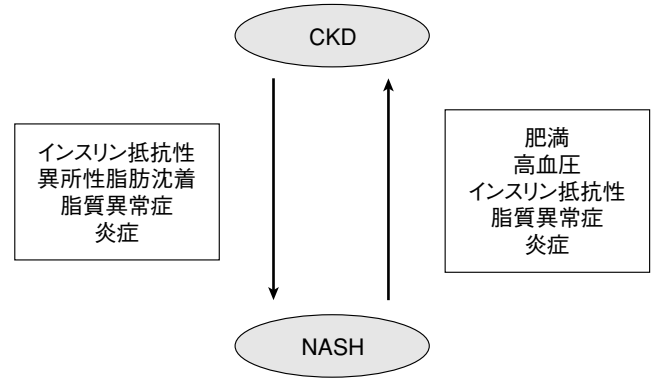


図 3 CKD と NASH の関連

CKD と NASH は基盤病態が類似しており、合併の可能性が指摘されている。

IR を改善するのみならず、CKD に伴う脂肪組織の萎縮、筋肉組織、肝臓組織の脂肪沈着の低下が認められた。脂肪組織の CKD における形質の変化に関しては、Axelsson らが腎不全血清がヒト成熟脂肪細胞の脂肪滴形成に必須である perilipin 遺伝子の発現を低下させ、脂肪分解を引き起こすことを証明している²¹⁾。当研究室でも水口らは、5/6 腎摘ラットにおいて脂肪組織の分化、成熟異常を報告している(未発表データ)。肝臓組織の形質変化についても、Jin らが CKD モデル動物での血清脂質の異常と肝臓内の脂肪酸代謝異常に注目した研究を報告している²²⁾。5/6 腎摘ラットにおいては血清の中性脂肪が上昇し、血清および肝臓内の遊離脂肪酸の濃度が上昇した。さらに、肝臓の核内 CREBP (carbohydrate-responsive element binding protein-1) の発現が上昇し、脂肪酸合成の鍵分子である fatty acid synthase (FAS) および acyl-CoA carboxylase (ACC) の発現が上昇していた。その一方で、ミトコンドリア脂肪酸分解にかかわる遺伝子である L-FABP (liver-type fatty acid binding protein) および CPT-1A (carnitine palmitoyltransferase) の発現は低下していた。以上の結果は 5/6 腎摘では肝臓内脂肪酸合成が高まり脂肪酸分解が低下し、脂肪蓄積が亢進する状況にあることが示されている。

4) 脂肪肝と CKD (図 3)

実験動物における異所性脂肪沈着のデータは CKD と脂肪肝の関連を想起させる。近年、この関連を指摘する臨床報告が散見される。非アルコール性脂肪肝 (NASH) は肥満、Mets に多く認められる病態であるが、その基盤病態に IR が認められる。CKD の基盤病態の一つに IR、そして IR は CKD の増悪因子であることから、IR という共通の病態を背景に CKD と NASH が合併しうることが考えられる。Targher らは、肝生検所見の重症度と eGFR のレベル、尿蛋

白の有無とが有意に相関することを報告した²³⁾。本邦でも Yasui らにより肝生検所見からの検討が報告された²⁴⁾。その一方で米国での大規模なコホート研究である NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) の 1988~1994 年のコホート研究の結果では、超音波で診断される中等度および重症の NASH と CKD との関連は認められたが、HOMA-IR や脂質異常、高血圧、糖尿病の有無、腹囲といった Mets の因子で調節するとその関連が消失した。したがって CKD と NASH は直接関連するのではなく、Mets の因子を介し関連することが明らかとなった²⁵⁾。しかしながら韓国での 1,706 例のコホート研究でも、超音波で診断される 50 歳以上の非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) 患者において CKD の合併が高いことが示されており、この関連は糖尿病、高血圧の有無にかかわらないことを示している²⁶⁾。NHANES 研究で注目される点は、これまでは NASH の合併症として CKD が注目されていたが、CKD の視点からの解析も行われており、CKD を有する者 (n=2,891) は有さない者 (n=8,578) に比べ有意に NAFLD の合併が高い (p<0.0001) ことも明らかにしている。当然 CKD を有する者は上記の Mets の因子を有意に有し、HOMA-IR も有意に高かった。NASH と CKD との関連は肝臓と腎臓との臓器連関を示唆し、新たな研究分野としての発展が期待される。

5) Protein-energy wasting syndrome (PEW)

PEW とは、蛋白質とエネルギー、すなわち脂肪やグリコーゲンの蓄積が減少し低栄養状態を引き起こす病態であり、protein-energy malnutrition (PEM) ともいわれている。血液透析患者においては、毎回の透析操作で透析膜との反応で生じる白血球や補体の活性化が慢性炎症状態を引き起こし、PEW の原因となっている。これは、malnutrition-inflammation complex (cachexia) syndrome (MICS) や malnutrition-inflammation atherosclerosis (MIA) syndrome ともいわれている。しかし、透析操作の変更ではこの現象は消失せず、腎不全そのものが PEW 発症の背景に存在していると考えられている。PEW の大きな要因の一つが IR と考えられている。IR においては先述のように、筋肉においては Akt のリン酸化の低下により ubiquitin-proteasome pathway の活性化が生じる。すなわち、IR による ubiquitin-proteasome pathway の活性化が筋肉組織の崩壊を引き起こす。肝臓、脂肪組織では IR によりグリコーゲンおよび脂肪酸の合成が低下するため、エネルギー貯蔵ができない状態となる。PEW に関しては、近年、BMI よりも truncal fat mass (TFM) や内臓脂肪量のほうが良い指標になるといわれている。HGF (hepato-

cyte growth factor) は、脂肪細胞をはじめとする間葉系由来の細胞から分泌される成長因子で、TFM から分泌される adipocytokine の一つである。血中 HGF レベルの上昇は CKD において心血管病発症と相関し、死亡の予測因子になることが示されている。Yuan らは、224 例の CKD ステージ 5 の患者について解析し、血清中の HGF が TFM に正相関することを証明した。さらに 5 年の経過観察により SGA (subjective global assessment) で評価される PEW を有する CKD 患者では、HGF レベルの上昇と死亡の危険率の上昇が相関することを報告している²⁷⁾。ただし、HGF と PEW との因果関係は明らかではない。

2. CKD における IR の発症機序

1) 全身因子

CKD における IR の発症因子については、活性型ビタミン D の欠乏、腎性貧血、尿毒素質がこれまで報告されている。また、CKD の患者は TNF α 、IL-6 といった IR を引き起こすサイトカインが上昇しており、サイトカインが IR を引き起こすことも報告されている。これらサイトカインの血中レベルでの異常は、腎臓でのクリアランスの低下とともに脂肪組織での発現異常が原因であることが指摘されている。

尿毒素が IR を引き起こすという概念は、1985 年に Mac-Caleb らがラットの脂肪細胞に腎不全患者血清を添加し、インスリンシグナルの抑制を証明して以来研究が進められている²⁸⁾。近年では尿素がインスリン標的臓器の ROS の活性化を介して IR を引き起こすことが示されている²⁹⁾。Koppe らは、蛋白結合型の尿毒素である p-Cresyl sulfate (PCS) が CKD に関連する IR の原因となりうることを報告した²⁰⁾。彼らは、PCS をマウスに投与してヒトの CKD と同程度の血中レベルまで上昇させたのちインスリン刺激試験を施行したところ、IR が観察された。さらにインスリン刺激後の筋肉における Akt のリン酸化が低下しており、その原因が MAP キナーゼの一つである ERK (extracellular signal-regulated kinase) のリン酸化の亢進であることを示している。MAP キナーゼの活性化は、過去にインスリン受容体の下流分子である IRS-1 のセリン残基をリン酸化させ、チロシン残基のリン酸化を抑制することが知られている。Koppe らは、この分子変化が培養筋肉細胞 C2C12 細胞でも認められることを証明し、PCS の筋肉細胞への直接効果であることを証明している。

ホルモンの異常と IR との関連については、活性型ビタミン D の異常と IR との関連が指摘されていた。脂肪細胞の分化誘導作用、抗炎症作用がビタミン D の IR 改善作用

の機序の一つとして考えられている。Garland らは、リン調節因子である FGF-23 と IR および動脈石灰化との関連を報告しており、ステージ 3~5 の CKD では、HOMA-IR と FGF-23 の血中レベル、さらに CT で得られる冠動脈の石灰化のレベルが有意に相関することが示されている³⁰⁾。

当研究室も RIRs におけるアルドステロンの意義について明らかにしている。すなわち、当院の 200 例より成る CKD 患者の解析では、血清アルドステロン濃度と HOMA-IR レベルが相関すること、CKD 患者の一部にアルドステロン拮抗薬であるスピロラクトンを投与し IR の改善を認めたこと、5/6 腎摘ラットモデルを用いた検討でも、スピロラクトン投与で IR の改善が認められたこと、脂肪細胞を用いた検討でアルドステロンがインスリンシグナルを抑制することを報告している(細谷ら、未発表データ)。

2) 局所因子

CKD において筋肉、脂肪組織の局所に働き IR を引き起こす分子の解明も進んでいる。Zinc α 2-glycoprotein (ZAG) は、脂肪組織で合成され分泌される adipocytokine で 43-kDa の糖蛋白である。ZAG は、脂肪細胞に作用し脂肪酸分解の亢進と脂肪酸合成の抑制を引き起こす。ある種の腫瘍においても過剰産生され、癌性の悪液質に関与することが報告されている。Pelletier らは脂肪細胞に腎不全患者の血清を添加したところ、脂肪組織における ZAG の発現が上昇し、5/6 腎摘ラットおよびマウスの脂肪組織では ZAG の発現の上昇と脂肪組織の萎縮が認められた。ヒト腎不全患者の脂肪組織においても ZAG の発現の上昇が認められた³¹⁾。Thomas らは、筋肉細胞の細胞膜特有に発現する signal regulatory protein- α が腎摘マウスの筋肉組織で発現が亢進しており、IR および IRS-1 と結合して IR のチロシン残基のリン酸化を抑制していることを報告している³²⁾。筋肉組織の IR は筋萎縮を引き起こすことが知られており、その原因分子として捉えられている。

3. CKD における IR の治療戦略

Thiazolidinedione (TZD) は経口糖尿病薬として臨床応用されており、PPAR γ を活性化し末梢組織における IR を改善する。TZD はさら IR を改善する adipocytokine である adiponectin の血中レベルを上昇させる。CKD ではないが非糖尿病の維持透析患者において、TZD は IR を改善するとともに全死亡率の改善をもたらした³³⁾。近年では小規模であるが臨床研究が報告されている。Basturk らは、30 例の非糖尿病の CKD 患者への rosiglitazone 投与により HOMA-IR の改善とともに TNF α の血中レベルの低下が認められたことを報告した³⁴⁾。Samuelsson らは PPAR α と

PPAR γ の dual agonist である tesaglitazar を CKD 患者に投与したところ、HOMA-IR の改善と脂質代謝異常である HDL の上昇、中性脂肪の低下が認められたとしている³⁵⁾。いずれも長期投与の結果や心血管イベント、腎予後との関連は明らかではない。

ビタミン D (VitD) の血中レベルの低下は、疫学研究において CKD における HOMA-IR の上昇と相関することが示されている。また、健常高齢者においては VitD 補充が糖尿病発症を抑制することや、血液透析患者においてインスリンの分泌およびインスリン感受性を改善することが示されている。しかし、近年ではこの VitD 補充の代謝改善作用に関して否定的な結果も報告されている。例えば、活性型 VitD の前駆体である 25-水酸化 VitD と VitD 受容体 agonist である paricalcitol の併用で、IL-8、骨吸収マーカーの低下、erythropoietin の使用量の低下は認められたものの、HOMA-IR の低下は認められなかった³⁶⁾。Petchey らは CKD ステージ 3, 4 の患者に対し double-blind, placebo-control で VitD 製剤 (cholecalciferol) の投与を 6 カ月行ったが、グルコースクランプ法で測定する IR の改善は認められなかった³⁷⁾。したがって、CKD における VitD 補給は生命予後を改善することが知られているが、この機序として IR の改善は否定的と考えられる。

Ghrelin はわが国で発見された消化管ペプチドである。ghrelin には食欲増進作用、抗加齢、抗酸化、臓器保護作用が期待でき、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、神経性食思不振症などに対して臨床試験が施行され、有効性、安全性が証明されている。血液中の ghrelin 濃度がインスリン感受性に正に相関することが知られている。また維持透析患者への投与の報告もあり、12 μ g/kg 体重を 1 週間投与したところ、食欲増進や生活の質の改善が認められている³⁸⁾。CKD 患者では不活性型の ghrelin のレベルが上昇しており、活性化 ghrelin は低下していることも知られている。ghrelin は CKD における IR に関連する食欲低下や PEW の改善により CKD 患者の生命予後や腎予後を改善することが期待できると思われ、CKD での臨床試験が待たれる。当研究室でも ghrelin の抗酸化作用に基づく腎保護作用を報告している(藤村ら、未発表データ)。さらに、PEW の一つである CKD における筋ミトコンドリア機能低下を ghrelin が回復させる効果を有することも報告している(田蒔ら、未発表データ)。

肥満・Metsに伴う腎障害

IRを主たる基盤病態とする肥満、Metsが注目されてからすでに10年以上経過し、その心血管合併症、糖尿病での意義が明らかにされている。Metsは腹部肥満を基盤病態とし、糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧が合併した病態と定義されるが、Metsおよびその基盤病態である肥満が腎障害を引き起こし、CKDのリスクにもなっていることも明らかにされている。肥満、Metsに伴う腎障害とその治療戦略について述べる。

1. 肥満・Metsの腎障害に関する疫学的データ

Metsと腎障害の関連を示す疫学的事実は、2004年のNHANES studyのコホート研究をはじめとしてこれまで多くの研究が報告されている。それらをまとめると、1) オッズ比(OR)は1.3~2.1程度の中等度のリスクであること、2) コンポーネントの数が増えるとリスクが上昇すること、3) 高血糖、血圧の上昇の影響を除外しても有意な関係を保つもののORは低下する、などが知られている。さらにMetsの基盤病態、必須項目である肥満については、腎障害の関係が肥満関連腎症(obesity-related glomerulopathy: ORG)として古くから指摘されている。1974年に肥満症と蛋白尿との関連が初めて報告され、2001年にKambhamらは、腎生検6,818例中BMI>30の肥満71例の解析を報告している。ORGは腎生検施行例の2%の頻度であること、1986年から2000年の15年で10倍に頻度が増加していること、巣状糸球体硬化症(FSGS)の組織像をとるが、原発性のFSGSと比較してネフローゼの頻度が低く、血清アルブミンのレベルは高く、血清コレステロールのレベルは低く、浮腫の頻度が低いことなどが明らかとなり、ORGという疾患概念が確立した。現在、ORGは①病的な肥満症(BMI>40)、②浮腫を認めない蛋白尿、③正常血清アルブミン値、の3つをtriadとし、高血圧による腎硬化症および糖尿病性腎症とを除外したものと定義される。予後については、8年間の観察期間で14%が血清クレアチニン値の倍加、3.6%で末期腎不全への進行が認められ、必ずしも良好ではないと考えられている。

その後、肥満と腎障害との関連は多くの疫学研究で明らかにされている。Wangらは、1980~2006年に報告された247の肥満と腎症に関する疫学調査のうち信頼性の高い25のコホート研究、3の横断研究、19の症例・対照研究を選びメタアナリシスを行った³⁹⁾。その結果、正常者(18.5<BMI<25)に比べ軽度肥満者(25<BMI<30)では腎疾患のリスクが高く相対危険率が1.40であった。高度肥満者

(BMI>30)ではさらにリスクが高く相対危険率は1.83であった。男女差があり、女性の肥満者の相対危険率は1.92で男性は1.49であった。BMIと腎疾患発症の危険率は正の相関を示し、先進国の腎疾患において男性で13.8%、女性で24.9%がBMI≤25の肥満に起因すると結論された。その一方で、BMIとCKDとの間にJ-shapeの関係を認める報告もある。すなわち、痩せの患者(BMI<18.5)ではCKDのリスクが逆に正常者(18.5<BMI<25)と比べ高くなることも報告されている。肥満とCKDとの間の因果関係については、正常血圧のIgA腎症患者、片腎の患者においては血圧に関係なく肥満が腎障害の危険因子となっていること、肥満(BMI>30)の健常者からの移植腎は痩せ(BMI<25)の健常者からの移植腎と比べて障害が多いことから明らかとなっている。

2. 肥満・Metsによる腎障害の病理像

ORGは臨床症状が尿蛋白を主体に明らかであり、BMI≤30の高度肥満を中心に明らかにされている疾患概念である。したがって、腎生検による組織所見も明確に記述されている。その一方でMetsに伴う腎臓の障害、すなわち、高度の肥満がなくても内臓脂肪蓄積を主体とし、生活習慣病の集積した状態での腎障害がどの程度あるかは腎生検所見がなく不明で、Metsに伴う腎障害が高血圧による障害か、耐糖能異常による障害か、それともORGなのかを判別するのが困難であり、Metsに独特な病理所見というのは明確ではない。その点についてAlexanderらは、2005年から2007年の146例の腎細胞癌(RCC)患者について後ろ向き研究を行い、手術時のMetsの有無と癌以外の腎組織の検討を行った⁴⁰⁾。その結果、Mets群(n=12)では年齢、性を一致させたコントロール群(n=12)と比べて尿細管の萎縮(p=0.006)、間質の線維化(p=0.001)、細動脈硬化(p=0.001)が有意に認められ、糸球体肥大、糸球体硬化といった病変は差がないか軽度であることが明らかとなった。この病理変化は、細小動脈硬化症→尿細管周囲の細動脈の硬化に伴う尿細管虚血→尿細管線維化と考えられた。さらに1年後の残腎機能についての比較を行ったところ、コントロール群ではeGFRの有意な変化が認められなかったのに対し、Mets群は有意にeGFRの低下が認められた。ここで報告されている組織学的特徴は、高血圧、糖尿病、ORGなどに伴う腎障害の初期の病変とも考えられるが、Metsと診断された時点では、たとえ糸球体障害やそれを反映する微量アルブミン尿がなくとも、すでに尿細管、間質に組織異常が生じており、将来eGFRの低下に寄与することになると思われ注目すべきである。ORGに関しては、近年、本邦

において病理組織像の再検討がなされている。Tsuboi らは ORG の定義を厳密に設定し、①BMI \geq 30 kg/m²、②糖尿病患者、高血圧合併、③中等から重症の血管病変を有する、の3つの条件を満たす患者で、また eGFR $<$ 60 mL/min/1.73 m²である患者は除外することで純粋に肥満に起因する腎病変を明らかにした⁴¹⁾。その結果、ORG の腎臓は正常者よりも有意に糸球体密度が低く、糸球体肥大が有意であることが明らかになった。さらに肥満で腎障害のない死亡者の剖検例ではこれらの特徴は明らかではなかった。この糸球体密度の低下、糸球体肥大が肥満の腎障害患者に特有の病理像と考えられる。Tsuboi らはさらに、本邦における ORG の10年間の後方視的に28例のORGの予後を検討した結果、末期腎不全への移行は10%で、年間のeGFRの低下率は1%であることを報告している⁴²⁾。

3. 肥満・Metsに伴う腎障害の発症機序

肥満の主要な病態としてIR、高インスリン血症があげられる。肥満では腎臓のインスリン感受性が保たれており、インスリンのNa再吸収作用が亢進し肥満高血圧の原因となることが知られている。またIRは、血管内皮細胞においては一酸化窒素の合成の低下を引き起こし動脈硬化の原因となる。これら間接的な原因でIR、高インスリン血症が腎障害を引き起こす。一方、IRやインスリンの直接作用も重要であることは腎におけるIRの意義としてすでに述べた。また、細胞レベルで高インスリン血症がレニン・アンジオテンシン系を活性化させることも知られている。その他の重要な機序について説明する。

1) Adiponectin のCKDにおける役割

脂肪組織は、単に中性脂肪を蓄えるのみならず、内分泌臓器としての役割を有している。そして肥満、Metsでは脂肪組織はTNF α 、IL-6、resistinといったサイトカインを血中に分泌する。これらをadipocytokineといい、多くはIRを惹起し、CKDではその腎排泄が低下するため血中レベルが上昇し、CKDにおける血管合併症、炎症状態の原因の一つとなっている。その一方でadiponectinは抗動脈硬化、抗炎症作用を有している。しかしながらこれまで臨床的には、CKD患者においてはadiponectinの血中濃度はeGFRと負に相関することやアルブミン尿のレベルに正に相関することが示されており、腎障害促進性のadipocytokineであるという考えがあった。しかしSharmaらによりadiponectin欠損マウスのデータが報告され、腎臓に対する作用が注目を浴びるようになった⁴³⁾。Sharmaらは、adiponectin欠損マウスでは重症の糸球体病変が認められ、podocyteの足突起の癒合が認められ、その変化はadiponectinの補充で回復する

というデータを報告した。さらに近年Rutkowskiらは、podocyteにCaspase-8依存性のapoptosisを誘導できるマウスを作製し、足突起の癒合、メサンギウム領域の拡大、糸球体硬化を引き起こすことを可能にした⁴⁴⁾。このマウスとadiponectin過剰発現マウスとを交配させると、腎病変が改善し間質の線維化が抑制された。逆にadiponectin欠損マウスと交配させるとアルブミン尿が持続し、腎不全に陥った。以上より、adiponectinの抗動脈硬化、抗炎症作用も考慮するとadiponectinは腎保護的な作用を有すると考えられる。

2) 肥満とautophagy

細胞内成分をlysosomeへ運び込み分解するシステムをautophagyという。細胞内でautophagosomeが誘導され、これがlysosomeと融合し、lysosome内の分解酵素によりautophagosome内の細胞内成分、すなわちミトコンドリアやリボソームが分解される。取り込まれた細胞内成分はアミノ酸、脂肪酸、グルコース、核酸などの構成成分まで分解され再利用される。栄養飢餓状態では細胞成分の再利用を亢進させる目的でautophagyが亢進する。逆にエネルギー過剰、過栄養の状況では、細胞では蛋白合成や細胞分裂の亢進が生じ、細胞の肥大や過形成が生じ、細胞成分を分解するautophagyは抑制される。後者の状況ではmTORが活性化し、mTORの活性化でautophagyは抑制される。インスリンはmTORを活性化する重要な因子の一つであり、autophagyを制御する。podocyteでのautophagyの状態がpodocyteのバリア機能に関与することが近年示され、podocyteと腎障害の関連が注目されるようになった。Hartlebenらは、podocyte特異的にautophagosome合成に必須であるAtg5蛋白を欠損させると、加齢とともにpodocyteにubiquitin化された蛋白やオルガネラが蓄積し、podocyteの障害が生じ、蛋白尿および糸球体硬化像が認められるようになることを報告した⁴⁵⁾。podocyteは終末分化細胞であり、分裂しないためautophagyを高いレベルに保つ必要がある。糖尿病や肥満においてはおそらく高インスリン血症に起因しmTORの活性化、autophagyの低下が生じ、分解されない蛋白や細胞内小器官が蓄積し、podocyteの肥大、障害が生じることが考えられる。Inokiらも、podocyte特異的にmTORを活性化させると、糖尿病性腎症で認められる糸球体障害すなわちメサンギウム領域の拡大、podocyteの障害を再現し肥満型糖尿病性腎症におけるpodocyteのautophagyの重要性を証明した⁴⁶⁾。最近Yamaharaらは、高脂肪食下の肥満マウスでは、蛋白尿負荷による近位尿細管のautophagyの亢進がmTORの活性化のため傷害されておりapoptosis

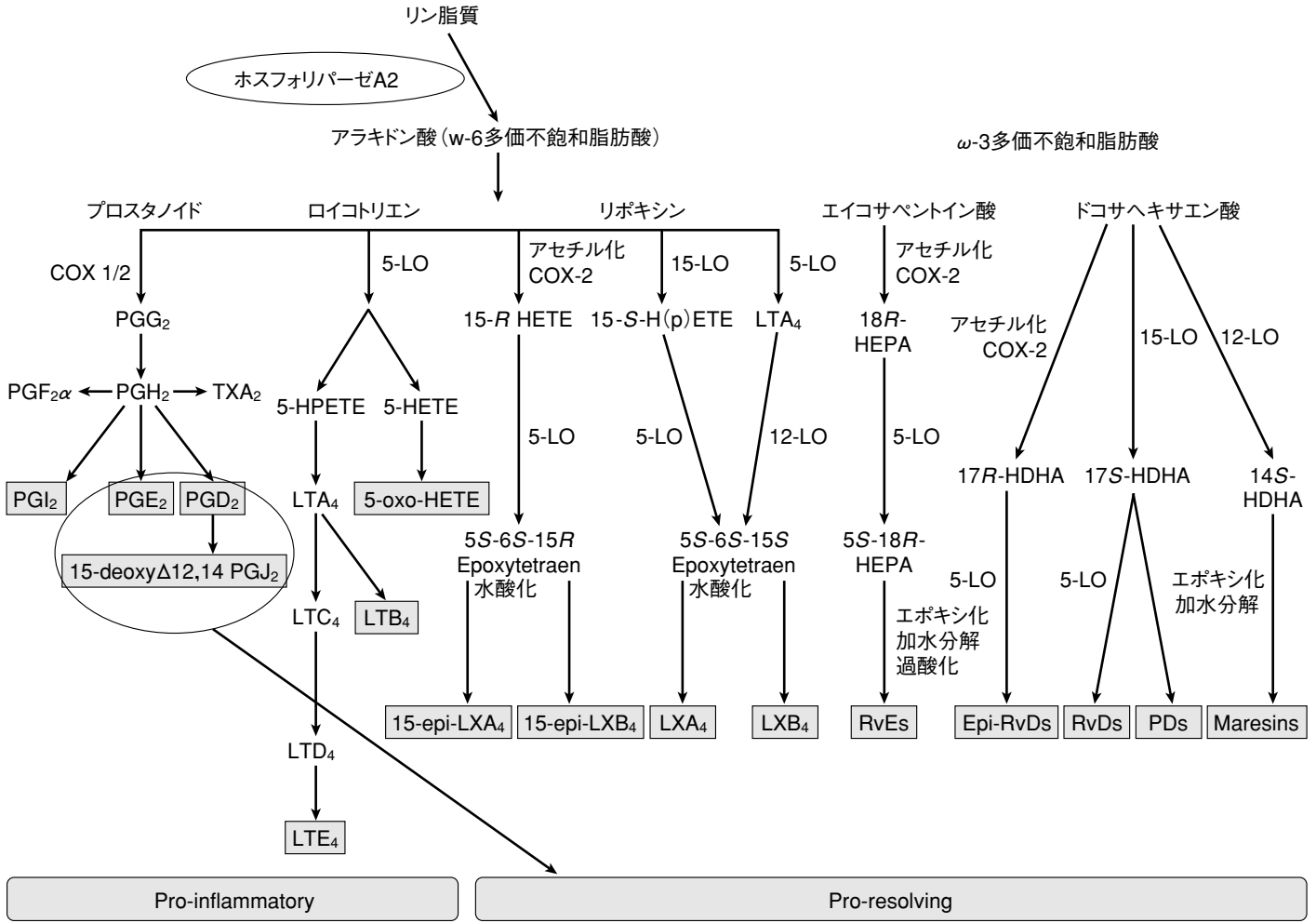


図 4 炎症に関する脂質メディエーター

COX : cyclooxygenase シクロオキシゲナーゼ, PGs : prostaglandins プロスタグランジン, TX : thromboxane トロンボキサン, LO : 15-lipoxygenase 15-リポキシゲナーゼ, HPETE : hydroperoxy-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸, HETE : hydroxyeicosatetraenoic acid ヒドロキシエイコサテトラエン酸, LX : lipoxin リポキシシン, HEPA : hydroxy-eicosapentaenoic acid ヒドロキシエイコサペンタエン酸, Rv : resolvin リゾルビン, HDHA : hydroxy-docosahexaenoic acid ヒドロキシドコサヘキサエン酸, PDs : protectins プロテクチン

に陥っていることを証明した⁴⁷⁾。さらに、mTOR 阻害薬である rapamycin は肥満マウスの近位尿細管障害を抑制することを示した。肥満腎症における尿細管障害の意義を示唆するデータであり興味深い。

3) 肥満と炎症(図 4)

肥満では脂肪細胞の肥大化、低酸素などが原因でマクロファージの浸潤、炎症性サイトカインの上昇が認められ、脂肪組織の炎症が引き起こされる。これらサイトカインが全身へ分泌され、全身の炎症反応が上昇し IR を惹起するとともに、動脈硬化、脂肪肝を引き起こす。肥満に伴う腎障害には TNFα, IL-1β, IL-6 といった炎症性 adipocytokine 上昇、抗炎症性の adipocytokine である adiponectin の低下の影響が大きく、メサンギウム基質の増加や間質の炎

症、線維化を引き起こしていると考えられている。一般的に組織の炎症はサイトカインが細胞に結合した後、細胞内のホスホオリパーゼ A₂(PLA₂)が活性化し、アラキドン酸カスケードが活性化し、プロスタグランジン、ロイコトリエンといったさまざまな脂質メディエーター(lipid mediator)が産生され組織障害を引き起こす。一方、組織に微小な炎症反応が生じたとき、その炎症が慢性化、増悪化せず自然に沈静する防御機構も存在する。この沈静化のための特殊なシステムが specialized pro-resolving mediators (SPMs)であり、脂質の lipoxins(LXs), resolvins(Rv), protectins などであり、ペプチドでは annexin-1 などである。近年 Gotoh らは、肥満腎症のマウスのモデルにおいて SPMs である IL-10 の脾臓から分泌が低下していることを示し、

それがCKDの進展に関与することを脾臓摘出実験やIL-10欠損マウスと肥満マウスとの交配を用いて証明し⁴⁸⁾、肥満に伴う腎障害におけるSPMの関連が初めて示された。またSPMsであるLXA₄やRvD1は腎線維化抑制に寄与することが示され、その機序の一つとして腎臓におけるAktシグナルの改善があることが報告されている⁴⁹⁾。今後SPMの肥満関連腎症における意義が明らかになるとと思われる。

4. 肥満・Metsに伴う腎障害の治療戦略

肥満, Metsによる腎障害に対する治療戦略は減量療法が中心であり、それには生活習慣の改善, 食事療法, 薬物療法, 運動療法, 減量手術などがある。減量効果の腎機能, 腎障害に対する効果に関する臨床研究はこれまでもいくつか報告されている。近年ではEzequielらが、35例のeGFRの保たれた肥満患者に対する3週間の低カロリー食の効果を報告しており、14例が減量に成功し、成功例においてはアルブミン尿, eGFRともに低下したことを示した。肥満患者の場合eGFRの低下は糸球体過剰濾過の改善を意味することが多く、腎保護につながっていると解釈されている⁵⁰⁾。MacLaughlinらは、135例のBMI>36の肥満でCKDを合併する患者に対し、抗肥満薬のOrlistat, 低カロリー食, 有酸素運動を組み合わせた減量療法を施行し2年後の結果を報告している。この併用療法は有意に体重を低下させたが、eGFRも低下させている⁵¹⁾。このeGFRの低下は肥満で認められる過剰濾過を抑制した結果で、腎保護効果と捉えられる。減量手術の効果に関する報告も近年多く、Mohanらは、15症例の減量目的のRoux-en-Y胃バイパス手術の直後の変化を検討し、体重とアルブミン尿の有意な低下を認め、アルブミン尿の低下と体重変化は相関しないと報告している⁵²⁾。MacLaughlinらは、9症例のlaparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)の術後6カ月の経過として、体重の有意な低下とともに蛋白尿, eGFRの低下傾向を報告している⁵³⁾。これらbariatric surgeryの有害事象に関してNicoleらは、2006年から2008年までの全米27,736例のbariatric surgery後に発現した有害事象発現の危険因子を解析した⁵⁴⁾。有害事象は感染, 肺塞栓, 心血管合併症などすべて含まれていたが、CKDのステージが進行するほど有意に有害事象が増加することが明らかにされた。腎関連の事象については解析されていないが、CKD患者においてはbariatric surgeryは適応を慎重にすべきであるとしている。Zoccaliらのグループは、肥満者における腎障害に対する減量の治療効果について文献検索を行っている。データベースであるMEDLINE, EMBASE, CENTRALから肥満

患者の腎障害に関する1,500の論文を抽出した後、体重との関連を検討した7つのRCT, 24の前向きもしくは後ろ向きの観察研究を解析した。bariatric surgeryに関しては13の研究があり、過剰濾過の確認されている6つの研究でeGFRの低下が、ステージ3, 4のCKD合併症例を対象とした1つの研究ではeGFRの上昇が報告されている。蛋白尿, アルブミン尿は13の研究で減少が認められている。抗肥満薬に関する6つの研究ではすべてで減量が達成されているが、4研究でeGFRは減少し、3研究でアルブミン尿は低下を認めている。食事療法および生活習慣の改善との併用では11研究が報告されているが、GFRは2研究で増加, 4研究で不変であり、過剰濾過の証明されている患者を対象にした2研究で低下が報告されている。アルブミン尿は6研究で低下が認められている。これらの結果を踏まえZoccaliらは、減量治療は蛋白尿, アルブミン尿, eGFRの正常化に有効で、特にbariatric surgeryではすべての研究で蛋白尿, アルブミン尿の改善が認められていることより、腎保護には有効と結論している。しかしながら、大規模な長期成績はまだ報告がないのが現状であると述べている。

おわりに

近年の腎臓とIRに関する研究は基礎、臨床ともに充実してきている。糖尿病を含む生活習慣病を基盤としたCKDの頻度が高いことや、特にこれまで注目されなかった肥満, Metsを原因とするCKDの罹患数が増えてきたためその病態解明が急務と思われるからである。さらにCKDを代謝異常として捉えれば、心腎連関のみならず、脂肪腎連関, 肝腎連関といった新たな臓器連関の解明も可能である。生活習慣病を基盤とする腎疾患が今後増加するなか、この分野の研究はますます重要となるとと思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, Jeansson M, Maezawa Y, Lennon R, Pons DA, Owen RJ, Satchell SC, Miles MJ, Caunt CJ, McArdle CA, Pavenstädt H, Tavaré JM, Herzenberg AM, Kahn CR, Mathieson PW, Quaggin SE, Saleem MA, Coward RJ. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab* 2010; 12: 329-340.
2. Hale LJ, Hurcombe J, Lay A, Santamaría B, Valverde AM, Saleem MA, Mathieson PW, Welsh GI, Coward RJ. Insulin

- directly stimulates VEGF-A production in the glomerular podocyte. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013 ; 305 : F182-188.
3. Piwkowska A, Rogacka D, Audzeyenka I, Angielski S, Janowski M. High glucose increases glomerular filtration barrier permeability by activating protein kinase G type I α subunits in a Nox4-dependent manner. *Exp Cell Res* 2014 ; 320 : 144-152.
 4. Drapeau N, Lizotte F, Denhez B, Guay A, Kennedy CR, Gaudes P. Expression of SHP-1 induced by hyperglycemia prevents insulin actions in podocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013 ; 304 : E1188-198.
 5. Du P, Fan B, Han H, Zhen J, Shang J, Wang X, Li X, Shi W, Tang W, Bao C, Wang Z, Zhang Y, Zhang B, Wei X, Yi F. NOD2 promotes renal injury by exacerbating inflammation and podocyte insulin resistance in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 265-276.
 6. Cha JJ, Hyun YY, Lee MH, Kim JE, Nam DH, Song HK, Kang YS, Lee JE, Kim HW, Han JY, Cha DR. Renal protective effects of toll-like receptor 4 signaling blockade in type 2 diabetic mice. *Endocrinology* 2013 ; 154 : 2144-2155.
 7. Canaud G, Bienaimé F, Viau A, Treins C, Baron W, Nguyen C, Burtin M, Berissi S, Giannakakis K, Muda AO, Zschiedrich S, Huber TB, Friedlander G, Legendre C, Pontoglio M, Pende M, Terzi F. AKT2 is essential to maintain podocyte viability and function during chronic kidney disease. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1288-1296.
 8. Tiwari S, Singh RS, Li L, Tsukerman S, Godbole M, Pandey G, Ecelbarger CM. Deletion of the insulin receptor in the proximal tubule promotes hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1209-1214.
 9. Pavlov TS, Ilatovskaya DV, Levchenko V, Li L, Ecelbarger CM, Staruschenko A. Regulation of ENaC in mice lacking renal insulin receptors in the collecting duct. *FASEB J* 2013 ; 27 : 2723-2732.
 10. Tiwari S, Sharma N, Gill PS, Igarashi P, Kahn CR, Wade JB, Ecelbarger CM. Impaired sodium excretion and increased blood pressure in mice with targeted deletion of renal epithelial insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 6469-6474.
 11. Pham H, Robinson-Cohen C, Biggs ML, Ix JH, Mukamal KJ, Fried LF, Kestenbaum B, Siscovick DS, de Boer IH. Chronic kidney disease, insulin resistance, and incident diabetes in older adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 588-594.
 12. Park JH, Oh SW, Ahn SY, Kim S, Na KY, Chae DW, Kim S, Chin HJ. Decreased estimated glomerular filtration rate is not directly related to increased insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 ; 99 : 366-371.
 13. Chen S, Chen Y, Liu X, Li M, Wu B, Li Y, Liang Y, Shao X, Holthöfer H, Zou H. Association of insulin resistance with chronic kidney disease in non-diabetic subjects with normal weight. *PLoS One* 2013 ; 8 : e74058.
 14. Bacci S, Rizza S, Prudente S, Spoto B, Powers C, Facciorusso A, Pacilli A, Lauro D, Testa A, Zhang YY, Di Stolfo G, Mallamaci F, Tripepi G, Xu R, Mangiacotti D, Aucella F, Lauro R, Gervino EV, Hauser TH, Copetti M, De Cosmo S, Pellegrini F, Zoccali C, Federici M, Doria A, Trischitta V. The ENPP1 Q121 variant predicts major cardiovascular events in high-risk individuals : evidence for interaction with obesity in diabetic patients. *Diabetes* 2011 ; 60 : 1000-1007.
 15. Thameem F, Puppala S, Schneider J, Bhandari B, Arya R, Arar NH, Vasylyeva TL, Farook VS, Fowler S, Almasly L, Blangero J, Duggirala R, Abboud HE. The Gly(972) Arg variant of human IRS1 gene is associated with variation in glomerular filtration rate likely through impaired insulin receptor signaling. *Diabetes* 2012 ; 61 : 2385-2393.
 16. De Cosmo S, Prudente S, Lamacchia O, Lapice E, Morini E, Di Paola R, Copetti M, Ruggenti P, Remuzzi G, Vaccaro O, Cignarelli M, Trischitta V. PPAR γ 2 P12A polymorphism and albuminuria in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis of case-control studies. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 4011-4016.
 17. Lachin JM, Viberti G, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, Kravitz BG, Herman WH, Holman RR, Kahn SE ; ADOPT Study Group. Renal function in type 2 diabetes with rosiglitazone, metformin, and glyburide monotherapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1032-1040.
 18. Tamaki M, Miyashita K, Wakino S, Mitsuishi M, Hayashi K, Itoh H. Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase. *Kidney Int* 2013 Nov 27[Epub ahead of print].
 19. Zhang L, Pan J, Dong Y, Tweardy DJ, Dong Y, Garibotto G, Mitch WE. Stat3 activation links a C/EBP δ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab* 2013 ; 18 : 368-379.
 20. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, Croze ML, Pelletier CC, Chamberlain S, Massy Z, Glorieux G, Vanholder R, Dugenet Y, Soula HA, Fouque D, Soulage CO. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 88-99.
 21. Axelsson J, Aström G, Sjölin E, Qureshi AR, Lorente-Cebrián S, Stenvinkel P, Rydén M. Uraemic sera stimulate lipolysis in human adipocytes : role of perilipin. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2485-2491.
 22. Jin K, Norris K, Vaziri ND. Dysregulation of hepatic fatty acid metabolism in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 313-320.
 23. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Conchola M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2166-2171.
 24. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Kanemasa K, Matsubara H, Okanoue T, Yoshikawa T. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney

- disease. *Metabolism* 2011 ; 60 : 735-739.
25. Sirota JC, McFann K, Targher G, Chonchol M, Jalal DI. Association between nonalcoholic liver disease and chronic kidney disease : an ultrasound analysis from NHANES 1988-1994. *Am J Nephrol* 2012 ; 36 : 466-471.
 26. Ahn AL, Choi JK, Kim MN, Kim SA, Oh EJ, Kweon HJ, Cho DY. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in Koreans aged 50 years or older. *Korean J Fam Med* 2013 ; 34 : 199-205.
 27. Yuan J, Watanabe M, Suliman M, Qureshi AR, Axelsson J, Bárány P, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum hepatocyte growth factor is associated with truncal fat mass and increased mortality in chronic kidney disease stage 5 patients with protein-energy wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Aug 24[Epub ahead of print].
 28. McCaleb ML, Izzo MS, Lockwood DH. Characterization and partial purification of a factor from uremic human serum that induces insulin resistance. *J Clin Invest* 1985 ; 75 : 391-396.
 29. D'Apolito M, Du X, Zong H, Catucci A, Maiuri L, Trivisano T, Pettoello-Mantovani M, Campanozzi A, Raia V, Pessin JE, Brownlee M, Giardino I. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 203-213.
 30. Garland JS, Holden RM, Ross R, Adams MA, Nolan RL, Hopman WM, Morton AR. Insulin resistance is associated with fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease patients. *J Diabetes Complications* 2013 Oct 11[Epub ahead of print].
 31. Pelletier CC, Koppe L, Croze ML, Kalbacher E, Vella RE, Guebre-Egziabher F, Géloën A, Badet L, Fouque D, Soulage CO. White adipose tissue overproduces the lipid-mobilizing factor zinc α 2-glycoprotein in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 878-886.
 32. Thomas SS, Dong Y, Zhang L, Mitch WE. Signal regulatory protein- α interacts with the insulin receptor contributing to muscle wasting in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 308-316.
 33. Brunelli SM, Thadhani R, Ikizler TA, Feldman HI. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 961-968.
 34. Basturk T, Unsal A, Ulas T, Koc Y, Sakaci T, Ahbap E, Borlu F. Effects of rosiglitazone treatment on insulin resistance and TNF-alpha levels in patients with chronic kidney disease : a prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 ; 16 : 1519-1524.
 35. Samuelsson O, Attman PO, Gause-Nilsson I, Svensson MK, Alaupovic P. Dual PPAR α/γ agonism normalizes lipoprotein profile of renal dyslipidemia. *PPAR Res* 2013.
 36. Piñera-Haces C, Izquierdo-Ortiz MJ, Martín-de Francisco ÁL, García-Unzueta MT, López-Hoyos M, Toyos C, Allende N, Quintela E, Arias M. Double treatment with paricalcitol-associated calcifediol and cardiovascular risk biomarkers in haemodialysis. *Nefrología* 2013 ; 33 : 77-84.
 37. Petchey WG, Hickman IJ, Prins JB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM, Duncan EL. Vitamin D does not improve the metabolic health of patients with chronic kidney disease stage 3-4 : a randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)* 2013 ; 18 : 26-35.
 38. Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ, Wren AM, Murphy KG, Busbridge M, Brown EA, Taube DH, Ghatei MA, Tam FW, Bloom SR, Choi P. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 199-206.
 39. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 19-33.
 40. Alexander MP, Patel TV, Farag YM, Florez A, Rennke HG, Singh AK. Kidney pathological changes in metabolic syndrome : a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 751-759.
 41. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, Kawamura T, Hosoya T. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 735-741.
 42. Tsuboi N, Koike K, Hirano K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 379-385.
 43. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, Ouedraogo R, Hough K, McCue P, Chan L, Falkner B, Goldstein BJ. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 1645-1656.
 44. Rutkowski JM, Wang ZV, Park AS, Zhang J, Zhang D, Hu MC, Moe OW, Susztak K, Scherer PE. Adiponectin promotes functional recovery after podocyte ablation. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 268-282.
 45. Hartleben B, Gödel M, Meyer-Schwesinger C, Liu S, Ulrich T, Köbler S, Wiech T, Grahmmer F, Arnold SJ, Lindenmeyer MT, Cohen CD, Pavenstädt H, Kerjaschki D, Mizushima N, Shaw AS, Walz G, Huber TB. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1084-1096.
 46. Inoki K, Mori H, Wang J, Suzuki T, Hong S, Yoshida S, Blattner SM, Ikenoue T, Rüegg MA, Hall MN, Kwiatkowski DJ, Rastaldi MP, Huber TB, Kretzler M, Holzman LB, Wiggins RC, Guan KL. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 2181-2196.
 47. Yamahara K, Kume S, Koya D, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Matsusaka T, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1769-

- 1781.
48. Gotoh K, Inoue M, Masaki T, Chiba S, Shiraishi K, Shimasaki T, Matsuoka K, Ando H, Fujiwara K, Fukunaga N, Aoki K, Nawata T, Katsuragi I, Kakuma T, Seike M, Yoshimatsu H. Obesity-related chronic kidney disease is associated with spleen-derived IL-10. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1120-1130.
49. Qu X, Zhang X, Yao J, Song J, Nikolic-Paterson DJ, Li J. Resolvins E1 and D1 inhibit interstitial fibrosis in the obstructed kidney via inhibition of local fibroblast proliferation. *J Pathol* 2012 May 18[Epub ahead of print].
50. Ezequiel DG, Costa MB, Chaoubah A, de Paula RB. Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome. *J Bras Nefrol* 2012 ; 34 : 36-42.
51. MacLaughlin HL, Sarafidis PA, Greenwood SA, Campbell KL, Hall WL, Macdougall IC. Compliance with a structured weight loss program is associated with reduced systolic blood pressure in obese patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2012 ; 25 : 1024-1029.
52. Mohan S, Tan J, Gorantla S, Ahmed L, Park CM. Early improvement in albuminuria in non-diabetic patients after Roux-en-Y bariatric surgery. *Obes Surg* 2012 ; 22 : 375-380.
53. MacLaughlin HL, Hall WL, Patel AG, Macdougall IC. Laparoscopic sleeve gastrectomy is a novel and effective treatment for obesity in patients with chronic kidney disease. *Obes Surg* 2012 ; 22 : 119-123.
54. Turgeon NA, Perez S, Mondestin M, Davis SS, Lin E, Tata S, Kirk AD, Larsen CP, Pearson TC, Sweeney JF. The impact of renal function on outcomes of bariatric surgery. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 885-894.
55. Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients : a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28(Suppl 4) : iv82-iv98.